

髄膜腫を疑った犬に対してオンコサーミアを 実施した 1 例

黒田晃平 東 和生 村端悠介 大崎智弘 柄 武志
伊藤典彦 今川智敬 岡本芳晴[†]

鳥取大学農学部 (〒 680-8553 鳥取市湖山町南 4-101)

(2017年5月18日受付・2018年1月15日受理)

要 約

11歳のミニチュアダックスフントが全般発作を主訴に来院し、MRI検査で髄膜腫と診断された。抗がん剤等の治療を希望されなかったため、病変に対し温熱療法の1つであるラジオ波誘導温熱療法（オンコサーミア）を実施した。本症例は治療開始より1,065日で亡くなった。その間、てんかん様発作は認められたものの、一般状態は良好に維持されていた。今回の症例では、オンコサーミアによって長期間の生存が可能であった（33.1カ月）。これは、手術及び放射線を併用した場合と同等の生存期間である。さらに、その期間は大きな副作用もなく、症例のQuality Of Lifeは良好に維持されていた。この結果から、オンコサーミアは犬の髄膜腫の進行を抑える効果がある可能性が示唆された。

——キーワード：脳腫瘍、犬、オンコサーミア。

-----日獣会誌 71, 303～306 (2018)

犬の脳腫瘍は、小動物臨床においてしばしば遭遇する疾患である。Snyderら [1] は、犬の脳腫瘍 178 症例のうち、髄膜腫が 45%、星状細胞腫が 17%、希突起神経膠腫が 14%、脈絡叢腫瘍が 7%、原発性中枢神経系リンパ腫が 4%であったと報告している。現在、脳腫瘍に対する治療は手術、化学療法、放射線療法、そしてこれら 3つを組み合わせた方法が選択されている。

オンコサーミアは達成温度を唯一のパラメーターとする従来の温熱療法と異なり、吸収エネルギーをパラメーターとした新たな温熱療法である [2]。腫瘍組織と正常組織のインピーダンスの違いにより、正常組織に影響を与えることなく、自動的に複数の病変に焦点を当てることが可能である [3]。また、人医療において、さまざまな腫瘍に対してオンコサーミアを実施したところ、延命効果や QOL の向上など良好な結果が得られたという報告もある [4]。

12 人の再発性悪性神経膠腫患者に対してオンコサーミアを実施したところ、1 人の完全寛解と 2 人の部分寛解が達成され、奏効率は 25%であったという報告が存在する [5]。また、レーゲンスブルグ大学の神経科において第一相試験が実施され、脳腫瘍に対するオンコサー

ミアの安全性が報告されている [6]。しかし、われわれの知るかぎり、これまでに犬の脳腫瘍に対してオンコサーミアを実施したという報告は存在しない。今回、われわれは犬の髄膜腫が強く疑われる症例にオンコサーミアを実施し、良好な結果を得たのでその詳細を報告する。

症例及び治療

ミニチュアダックスフント、11 歳、雌、3.9kg、全般発作を主訴に検査のため当学附属動物医療センターに来院した。

ミダゾラム (0.2mg/kg) 及びプロポフォール (4mg/kg) の静脈投与により麻酔導入し、イソフルラン (1.5～3%) の吸入による麻酔下で核磁気共鳴画像 (Magnetic Resonance Imaging : MRI) 検査を実施したところ、左側前頭葉に正中線の変位や脳室の変形を伴う占拠性病変が発見された。病変は T2 強調画像で弱～高信号が混在し、T1 強調画像で弱～等信号に描出された (図 1A, B)。造影 T1 強調画像では強く均一な造影効果と、硬膜に接した腫瘍に特徴的な dural tail sign が認められた (図 1C)。これら画像所見より、この病変は臨床的に髄

[†] 連絡責任者：岡本芳晴 (鳥取大学農学部共同獣医学科獣医外科学教室)

〒 680-8553 鳥取市湖山町南 4-101 ☎・FAX 0857-31-5440 E-mail : yokamoto@muses.tottori-u.ac.jp



図1 初診時のMRI画像

T2強調画像 (A) において弱～高信号が混在し, T1強調画像 (B) で弱～等信号に描出された. 造影T1強調画像 (C) では強い造影効果と dural tail sign が認められた.

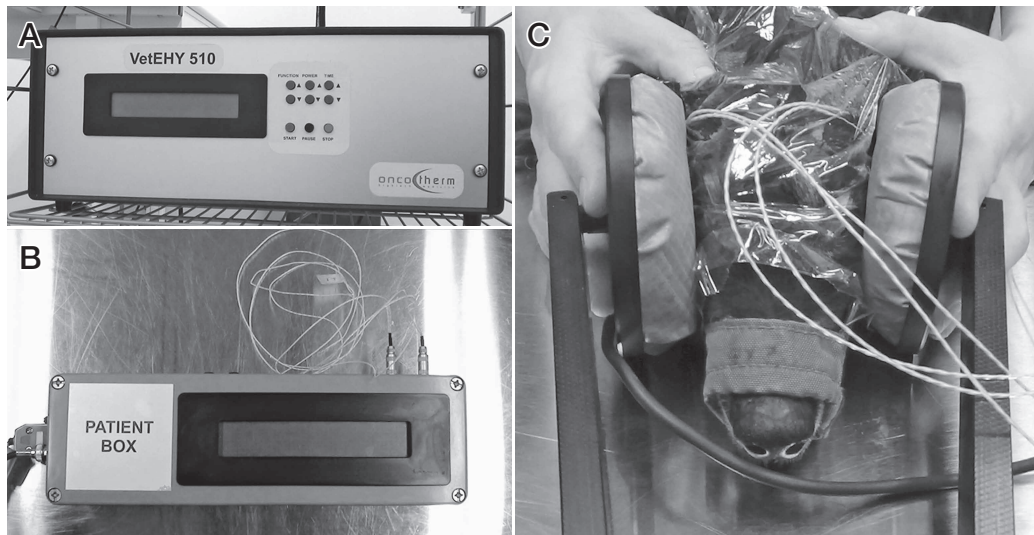


図2 オンコサーミア装置及び治療の様子

(A) オンコサーミア装置. (B) 体表面温度の測定装置. (C) オンコサーミアを実施している様子. 処置中は常に体表面温度を測定する.

膜腫の可能性が高いと判断された.

飼い主に一般的な治療法である手術, 放射線, 化学療法を提案したが希望されなかった. そこで, 試験的な治療法としてオンコサーミアを提案した. オンコサーミアに関して十分に説明を行った後, 飼い主の同意が得られたため治療を開始した.

オンコサーミアの装置 (VetEHY510, Oncotherm, Hungary) は図2に示している. 周波数13.6MHz, 出力5~15Wの条件で実施した. また体表面温度をモニタリングし, 41℃を超えないよう出力を随時調節した. 治療開始時は3回/週の頻度で2週間オンコサーミアを実施した (計6回). その後1回/2週に減らし4カ月実施した (計8回). 最終的に1回/3~4週の頻度で死亡するまで実施し, 合計施術回数は34回であった. オンコサーミアに加えて, ステロイドの皮下投与 (プレ

ドニゾロン, 0.5mg/kg, SID, 第1~14病日), グリセリン (4ml/kg, SID, 第1病日~) 及びフコイダン (0.5mg/kg, 第73病日~) の経口投与を実施した.

治療開始から第667病日まで, 1回/月程度の頻度で5分以内かつ単発性のもんかん様発作が認められた. その後第1,065病日までに発作の頻度は徐々に増加したが, 最も頻繁に認められた時期でも2~3回/月程度であり, 症例の一般状態は発作以外良好に維持されていた.

MRI撮影は初診時及び120病日, 365病日に実施した. 365病日以降は症例への負担等の理由から飼い主が希望されなかった. 初診時から365病日までに若干の病変拡大が認められた (図3).

1,065病日に症例は突然亡くなった. それまで一般状態に大きな変化はなく, 原因は不明であった. 飼い主の

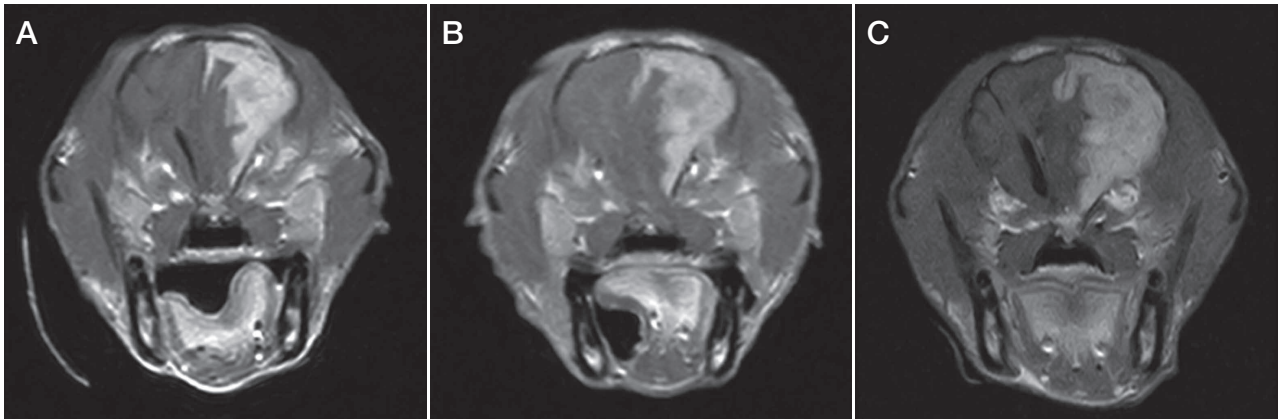


図3 脳腫瘍の変化を示すMRI画像

造影T1強調画像を比較すると初診時(A)から120病日(B),及び365病日(C)を比較すると腫瘍サイズの若干の増大が認められる。

同意が得られなかったため、死後の病理検査を実施することはできなかった。

考 察

犬の髄膜腫における生存期間の中央値は、無処置で2.5カ月[7]、化学療法単体で13カ月[8]、手術単体で7カ月[9]、放射線療法では、8~12.2カ月[10, 11]、手術及び放射線の併用で16.5~30カ月[9, 12]と報告されている。今回の症例では、オンコサーミアによって手術及び放射線を併用した場合と同等の期間(33.1カ月)、大きな副作用がなくQOLを維持した状態で生存可能であった。

一般的な温熱療法は、腫瘍細胞をその周囲組織を含めて加熱することで、腫瘍細胞のネクロシス及びアポトーシスを誘導する[3]。よって周辺の正常組織も傷害され、時に合併症を引き起こす可能性もある。今回の症例では、正常な脳組織に障害を与える可能性が高かったため、一般的な温熱療法は適用困難であった。一方、オンコサーミアは腫瘍細胞のみを選択的に加熱することが可能である。腫瘍細胞は正常細胞と比較しインピーダンスが低いため[13]、変調された高周波電流は自動的に腫瘍細胞の細胞外電解質を流れ[14]、それによりわずかな熱が発生する[15]。一方、細胞自体は100万V/mの電位を持つ細胞膜によって遮蔽されているため、細胞内に電流は流れず熱は発生しない[15]。この温度差によって細胞膜の熱的平衡は崩れ、細胞膜の障害が起こり、アポトーシスが誘導される[15]。したがって、オンコサーミアは重要臓器においても最小限のリスクで腫瘍治療が可能である。人医療では扁平上皮癌や眼瞼に発生したリンパ腫に対してオンコサーミアを実施し、眼を温存しつつ寛解した例などが報告されている[2, 4]。

オンコサーミアの副作用が少ない理由の1つとして、ネクロシスではなく、おもにアポトーシスを誘導し腫

瘍増殖を抑える点が挙げられる[2]。ネクロシスは細胞質の空胞変性、細胞膜の崩壊に起因した細胞内容物や炎症誘発性分子の放出によって死んだ細胞周囲に炎症が誘導される[16]。一方、アポトーシスでは、アポトーシス小体はファゴサイトーシスにより処理され、死んだ細胞周囲には炎症が惹起されない[16]。今回の症例では、過去の実験的な報告と同様に、オンコサーミアによっておもにアポトーシスが誘導され腫瘍の増殖が抑制されたと推察される。よって、ネクロシスのように強い炎症が惹起されることなく、脳炎等の大きな副作用が最低限であった可能性が高い。しかし、化学療法や放射線療法とアポトーシス及びネクロシスに関して定量的に比較した報告は存在しないため、今後検討が必要である。

今回の症例では、オンコサーミアによって手術及び放射線を併用した場合と同等の生存期間を得ることが可能であった。また、大きな副作用もなく動物のQOLを高い水準で維持することが可能であった。この結果より、オンコサーミアは犬の髄膜腫の進行を抑制する可能性が示唆された。今後、さらに症例を増やし安全性及び生存期間延長効果等に関して詳細に検討していく必要があると思われる。

本研究はOncotherm社の日本代理店である立山マシン(株)からの機器及び研究費により実施した。

引用文献

- [1] Snyder JM, Shofer FS, van Winkle TJ, Massicotte C : Canine intracranial primary neoplasia: 173 cases (1986-2003), J Vet Intern Med, 20, 669-675 (2006)
- [2] Szasz A, Szasz O, Szasz N : Physical background and technical realizations of hyperthermia, Hypertherm Cancer Treat A Prim, 27-59 (2006)
- [3] Hegyi G, Szigeti GP, Szász A : Hyperthermia versus oncothermia: cellular effects in complementary can-

- cer therapy, Evidence-Based Compl Alt 2013, 1-12 (2013)
- [4] Szasz A, Szasz O : Case reports made by Oncothermia, Oncothermia Journal, 8, 47-88 (2013)
- [5] Fiorentini G, Giovanis P, Rossi S, Dentico P, Paola R, Turrisi G, Bernardeschi P : A phase II clinical study on relapsed malignant gliomas treated with electro-hyperthermia, In Vivo, 20, 721-724 (2006)
- [6] Wismeth C, Dudel C, Pascher C, Ramm P, Pietsch T, Hirschmann B, Reinert C, Proescholdt M, Rümmele P, Schuierer G, Bogdahn U, Hau P : Transcranial electro-hyperthermia combined with alkylating chemotherapy in patients with relapsed high-grade gliomas: phase I clinical results, J Neuro-oncol 98, 395-405 (2010)
- [7] Motta L, Mandara MT, Skerritt GC : Canine and feline intracranial meningiomas: an updated review, Vet J, 192, 153-165 (2012)
- [8] Jung DI, Kim HJ, Park C, Kim JW, Kang BT, Lim CY, Park EH, Sur JH, Seo MH, Hahm DH, Park HM : Long-term chemotherapy with lomustine of intracranial meningioma occurring in a miniature schnauzer, J Vet Med Sci, 68, 383-386 (2006)
- [9] Axlund TW, McGlasson ML, Smith AN : Surgery alone or in combination with radiation therapy for treatment of intracranial meningiomas in dogs: 31 cases (1989-2002), J Am Vet Med Assoc, 221, 1597-1600 (2002)
- [10] Brearley MJ, Jeffery ND, Phillips SM, Dennis R : Hypofractionated radiation therapy of brain masses in dogs: a retrospective analysis of survival of 83 cases (1991-1996), J Vet Intern Med, 13, 408-412 (1999)
- [11] Spugnini EP, Thrall DE, Price GS, Sharp NJ, Munana K, Page RL : Primary irradiation of canine intracranial masses, Vet Radiol Ultrasound, 41, 377-380 (2000)
- [12] Théon AP, Lecouteur RA, Carr EA, Griffey SM : Influence of tumor cell proliferation and sex-hormone receptors on effectiveness of radiation therapy for dogs with incompletely resected meningiomas, J Am Vet Med Assoc, 216, 701-707 (2000)
- [13] Foster KR, Schepps JL : Dielectric properties of tumor and normal tissues at radio through microwave frequencies, Journal of Microwave Power, 16, 107-119 (1981)
- [14] Serša I, Beravs K, Dodd NJF, Zhao S, Miklavčič D, Demsar F : Electric current density imaging of mice tumors, Magn Reson Med, 37, 404-409 (1997)
- [15] Szasz A, Vincze G, Szasz O, Szasz N : An energy analysis of extracellular hyperthermia, Electromagn Biol Med, 22, 103-115 (2003)
- [16] Edinger AL, Thompson CB : Death by design: apoptosis, necrosis and autophagy, Curr Opin Cell Biol, 16, 663-669 (2004)

A Case Report of Oncothermia for a Canine Brain Tumor

Kohei KURODA, Kazuo AZUMA, Yusuke MURAHATA, Tomohiro OSAKI,
Takeshi TSUKA, Norihiko ITO, Tomohiro IMAGAWA
and Yoshiharu OKAMOTO[†]

*Faculty of Agriculture, Tottori University, 4-101 Koyamacho Minami, Tottori, 680-8553, Japan

SUMMARY

An 11-year-old dog received a diagnosis of meningioma by magnetic resonance imaging (MRI) (Day 0). We used oncothermia, which is a type of hyperthermia, as treatment for the lesion. The patient died on Day 1,065 of treatment. The general condition of the patient was good with the exception of observed seizures. In this case, treatment with oncothermia resulted in a survival period (33.1 months) similar to that obtained with a combination of surgery and radiation therapy. Oncothermia could maintain the quality of life of a dog without severe side effects. Our results indicate that oncothermia may have the effect of suppressing the progression of meningioma. — Key words : brain tumor, canine, oncothermia.

[†] Correspondence to : Yoshiharu OKAMOTO (Department of Clinical Medicine, Joint School of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture, Tottori University)

4-101 Koyamacho Minami, Tottori, 680-8553, Japan

TEL · FAX 0857-31-5440 E-mail : yokamoto@muses.tottori-u.ac.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 71, 303 ~ 306 (2018)